dr hab. n. med. Maciej Sterliński

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca,

Instytut Kardiologii, Warszawa

04-628 Warszawa

Tel. 22-3434417, 3434681, e-mail: msterlinski@poczta.onet.pl

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Marcina Witkowskiego

OCENA EFEKTÓW LECZENIA PACJENTÓW TERAPIĄ RESYNCHRONIZUJĄCĄ SERCA W KLINICE KARDIOLOGII Z UWZGLĘDNIENIEM JAKOŚCI ŻYCIA

z Katedry i Kliniki Kardiologii

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego

w Białymstoku

Wprowadzenie

Objawowa niewydolność serca (CHF) dotyczy 2-4% populacji europejskiej. Terapia resynchronizująca (CRT) stanowi uznaną metodę w leczeniu chorych z CHF oraz obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory oraz zaburzeniami przewodnictwa komorowego – głównie LBBB, oraz coraz większej grupy ze wskazaniami do stałej stymulacji komór, u których może dochodzić do jatrogennego nasilenia objawów CHF.

CRT jest metodą z jednej strony bardzo dobrze poznaną; wieloletnie doświadczenia i duże badania randomizowane oraz obserwacyjne, w pewnym sensie zawęziły wskazania do tego sposobu leczenia. Z drugiej strony technologia CRT wciąż się rozwija i pojawia się coraz więcej doniesień nt. szczegółowych aspektów elektromechanicznych CRT w niewielkich, wyselekcjonowanych grupach chorych.

Odpowiedź na terapię resynchronizującą i poszukiwanie predyktorów odnoszonej przez chorych korzyści była od czasów pierwszego doniesienia *Cazeau i Rittera* przedmiotem bardzo wielu publikacji – pubmed podaje 3293 prac z *„cardiac resynchronization" w tytule (dostęp 24.01.17,https://www.ncbi.nlm.nih.gov)* Mimo to zaproszenie do recenzji rozprawy doktorskiej lek. Marcina Witkowskiego przyjąłem z dużym zainteresowaniem, gdyż każdy kolejny przyczynek do tej wiedzy, uważam za ważny i potrzebny. Ponadto dysertacja lek. Witkowskiego przyciągnęła od razu moją uwagę celami badawczymi, wśród których znajduje się ocena jakości życia – QoL - (co moim zdaniem jest jednym z najważniejszych efektów pracy lekarza). Wreszcie dlatego – że w pracy reprezentowane są doświadczenia jednego z wiodących Ośrodków Kardiologicznych Podlasia, które osiąga w zakresie CRT wyniki powyżej średniej krajowej.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Doktorant przedstawił w swojej rozprawie jednoośrodkową średnioterminową prospektywną analizę obserwacyjną odpowiedzi klinicznej u 45 *per protocol,* a ostatecznie 42 chorych leczonych przy pomocy terapii resynchronizującej. Szczególnym badanym zagadnieniem była ocena jakości życia, zwłaszcza u chorych, którzy wg przyjętych kryteriów nie odpowiedzieli na terapię resynchronizującą.

Rozprawa ma układ typowy, liczy 81 stron (w tym streszczenia po polsku i angielsku), 19 tabel, 15 rycin oraz odnosi się do 74 pozycji piśmiennictwa oraz dodatkowo zawiera polską wersję kwestionariusza SF-36 jako załącznik Zwarta struktura pracy i dobrze dobrane proporcje treści poszczególnych rozdziałów zasługują na uznanie; muszę przyznać, że rzadko spotyka się układ pracy w którym dominuje wstęp jako rozbudowane wprowadzenie do części wynikowej; w tym przypadku jest to bardzo dobry zabieg - w obszernym **Wstępie** do przeprowadzonych badań, Doktorant omówił współczesne poglądy na podłoże rozwoju niewydolności serca w różnych mechanizmach dyssynchronii, w tym (nowoczesny podział)

śródściennej. Bardzo szczegółowo przedstawiono też ewolucję wskazań do CRT na przestrzeni ostatnich lat, co - jak podkreślono już we wprowadzeniu do recenzji – ma istotny wpływ na dość rygorystyczną kwalifikację chorych do tej metody w ostatnich latach. Z dużym uznaniem przyjąłem też podrozdział *Powikłania terapii i opieka ambulatoryjna,* który omawia aspekty istotne dla długoterminowego efektu CRT i o których każdy lekarz powinien pamiętać, oraz podrozdział poświęcony znaczeniu i wynikom oceny jakości życia u chorych z CRT. Omówiono również rożne kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą z uzasadnieniem parametrów wybranych w ocenianej pracy

Co prawda wstęp ma w mojej ocenie niekiedy zbyt „popularyzatorski" charakter; Autor nie ustrzegł też się drobnych nieścisłości w Tabeli II dotyczącej (brak np. skądinąd dyskusyjnego wskazania *„RAFT-like"*), ale też jednocześnie omówił krytycznie stanowiska prezentowane w kolejnych dokumentach ESC poświęconych CRT. Wstęp prowadzi wyczerpująco, płynnie i logicznie do podjętego tematu badań.

Cele badania

Autor rozprawy stawia sobie trzy cele badania, jakimi są:

- *Ocena kliniczna efektów leczenia pacjentów z niewydolnością serca terapią resynchronizującą w Klinice Kardiologii – pierwsza ocena populacji podlaskiej*
- *Poszukiwanie czynnika determinującego poprawę jakości życia u chorych leczonych terapią resynchronizującą.*
- *Ocena jakości życia u pacjentów nieodpowiadających na leczenie*

Dwa pierwsze cele są dość ogólne, lecz trzeci cel badania uważam za bardzo ciekawy – zagadnienie jakości życia u chorych, u których metoda terapeutyczna nie przyniosła efektu uważam za bardzo ważne i poświęcono mu dotychczas stosunkowo mało doniesień. Tymczasem łatwo zapominamy, że metoda, którą wg różnych obiektywnych kryteriów nie przyniosła wyleczenia lub poprawy, może niekiedy powodować wymierną poprawę jakości życia, co też jest efektem leczenia.

Metodyka i badana grupa

Aspekty bioetyczne przeprowadzonych badań nie budzą wątpliwości – projekt prowadzono na podstawie zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku nr R-I-002/314/2011 z dnia 30.06.2011; wszyscy chorzy wyrazili świadoma zgodę na uczestnictwo w badaniu i w każdej chwili mogli ją wycofać. Na stosowanie formularza *SF-36 ver. 2* otrzymano licencję numer CT136488/OP015817.

Badana grupa, składająca się z n=42 chorych, jest o małej liczebności w odniesieniu do oczekiwanej istotności uzyskanych wyników i jest to główne ograniczenie pracy. Z punktu

widzenia zabiegowej metody leczenia oraz złożoności i czasochłonności przeprowadzonych badań i obserwacji, liczebność ta jest akceptowalna. Trzeba podkreślić, że doktorant w większości samodzielnie leczył badanych chorych, koordynował badania dodatkowe i analizował zebrane wyniki. Niestety, 8 chorych w grupie badanej, u których wszczepiono CRT w ramach rozbudowy układu (stymulatora lub ICD) dodatkowo zaburza jednorodność grupy, zwłaszcza w zakresie oceny jakości życia. Dodatkowo ocena chorych może być zakłócona przez zastosowanie CRT-P u 5 chorych, obecność 8 chorych z morfologią QRS non-LBBB oraz 3 chorych z utrwalonym AFib jako rytmem wiodącym.

Kryteria włączenie i wyłączenia nie budzą zastrzeżeń. Metody wykorzystane do zbadania wyznaczonych celów uważam za prawidłowo dobrane. Zasadniczym kryterium oceny odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach były: przeżycie i brak hospitalizacji z powodu niewydolności serca w okresie obserwacji oraz zmniejszenie objętości końcowo-skurczowej lewej o minimum 15 % wartości wyjściowej. Algorytm programowania i postępowania jest prawidłowy i opiera się na rekomendacjach ESC z 2013 roku. Wykorzystany w pracy formularz SF-36 jest uznanym narzędziem oceny jakości życia u chorych z niewydolnością serca. Metody echokardiograficzne i statystyczne nie budzą moich większych wątpliwości.

Wyniki

Wyniki przedstawiono bardzo szeroko, wspomagając się licznymi tabelami i rycinami. Wyniki odnoszą się w większości do postawionych celów badawczych.

Mimo pewnych dalszych zastrzeżeń, Doktorant wśród głównych analizowanych parametrów, mogących mieć wpływ na odpowiedź, uwzględnił:

1. położenie elektrody lewokomorowej
2. weryfikację odsetka stymulacji dwukomorowej w trakcie wizyt kontrolnych.

Ciekawe dla mnie są wyniki dotyczące okresów uzyskiwania poprawy lub jej braku, przedstawione w tabelach od XI do XIV. Wynika z nich skokowe, rzekłbym asymptotyczne osiąganie stanu poprawy klinicznej i echokardiograficznej (odwracanie remodelingu) do 6 miesiąca obserwacji. Ten fakt nie jest może nowy, ale pod uwagę trzeba dodatkowo wziąć, że oceniane parametry w większości nie zmieniają się w dalszej obserwacji, między 6 a 12 miesiącem, podobne zależności można też zauważyć dla odsetka stymulacji dwukomorowej, a także podobne sytuacje dotyczą chorych zakwalifikowanych jako grupa nie odpowiadająca na CRT (tab. XIV). W tej ostatniej grupie ciekawy jest fakt, że jedynym parametrem który wykazuje trend do zwiększania jest dystans 6-minWT: efekt placebo? Farmakoterapia?

Analiza jakości życia wykazała znaczną poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, zarówno w grupie odpowiedzi jak i jej braku! Jedynie składowa komponenty fizycznej różniła się w obu grupach w stosunku do wartości wyjściowych. Zmiany składowej

psychicznej nie wykazały znamienności statystycznej. Po roku nie stwierdzono istotności statystycznej w żadnym z elementów oceny QoL ponadto zauważa się pogorszenie subiektywnej oceny jakości życia u chorych bez odpowiedzi. Nie zaobserwowano również istotności statystycznej pomiędzy oboma podgrupami. Nie wykazano też korelacji składowych jakości życia z parametrami echokardiograficznymi i klinicznymi. Ciekawy jest fakt braku poprawy w zakresie funkcjonowania psychicznego u chorych z dobrą odpowiedzią na CRT.

Uważam, że należy też wyróżnić akapit poświęcony powikłaniom i problemom stosowanego leczenia przy pomocy CRT. Roczny odsetek problemów metody sięgający prawie 18% (a problemów „elektrodowych" 11.1%) jest miarą złożoności metody i odzwierciedleniem problemów z jakimi spotykamy się w codziennej praktyce. Podanie tego wyniku - który nie odbiega od wyników innych doświadczonych pracowni - świadczy dobrze o rzetelności i całościowym spojrzeniu na stosowane przez Doktoranta leczenie.

Rycinę 5 - schemat układu żylnego serca w projekcji RAO 30 chętnie widziałbym w części metodyka.

Celowi drugiemu poświęcono w części **wyniki** zaledwie kilka wierszy ale jednocześnie treść ta przynosi odpowiedź na postawione zadanie badawcze – czynników klinicznych i echokardiograficznych, wskazujących na dalszą poprawę QoL w badanej grupie nie wyodrębniono. Tak więc jest to uwaga bardziej redakcyjna niż merytoryczna.

Dyskusja

Wszystkie uzyskane wyniki zostały dokładnie omówione przez Doktoranta z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa w bardzo zwarty i logiczny sposób. Co ważne dyskusję czyta się z zaciekawieniem. W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji zabrakło mi omówienia ograniczeń pracy, co jest dobrym i coraz powszechniejszym obyczajem oraz świadczy o wnikliwym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski

Pracę wieńczy sześć wniosków (zacytowano poniżej), opartych na uzyskanych wynikach i zgodnych z celami pracy:

1. *Prawie 70% skuteczność terapii resynchronizującej w naszym ośrodku jest porównywalna do danych z piśmiennictwa. Zabiegi implantacji są bezpieczne, obarczone niskim ryzykiem powikłań.*

2. *U pacjentów odpowiadających pozytywnie na resynchronizację (responders) obserwowano charakterystyczną odwrotną przebudowę lewej komory, poprawę klasy NYHA oraz poprawę w teście 6MWT.*

3. W całej badanej populacji po 6 miesiącach od zabiegu stwierdzono znamienną poprawę funkcjonowania fizycznego, bez istotnej poprawy komponenty psychicznej jakości życia.

4. Po 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono dalszej poprawy jakości życia, a w grupie nie odpowiadających na resynchronizację (non-responders) wykazano tendencję do pogorszenia większości jej składowych .

5. Jakość życia nie korelowała z obiektywnymi parametrami echokardiograficznymi jak i klinicznymi (klasa NYHA, 6MWT).

6. Optymalizacja parametrów CRT z wykorzystaniem echokardiografii, przy braku odpowiedniego odsetka stymulacji biventrikularnej i nieoptymalnym położeniu elektrody lewokomorowej ma wątpliwą wartość.

W mojej ocenie podane wnioski w większości są zgodne z wynikami i wyważone. Są one zgodne w większości z dotychczasową wiedzą. Na pozytywną uwagę zasługuje fakt, że w części są to konkluzje o charakterze „negatywnym", co bardzo dobrze świadczy o rzetelności i tzw. odwadze badawczej Doktoranta. Podkreśliłbym mocno znaczenie wniosku nr 6. Z jednej strony jego potwierdzenia trzeba poszukać „głębiej" w wynikach, z drugiej strony Doktorant pokazuje bardzo ważną rzecz, której uczymy na kursach i warsztatach – jeżeli nie wszczepimy od razu układu do CRT najlepiej jak to jest możliwe, żadne nienwazyjne manewry nie przywrócą straconej szansy na odpowiedź. Myślę, że jest to *„take-home message"* tej rozprawy.

Pytania i uwagi do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Marcina Witkowskiego załączam poniżej pytania i uwagi:

1. Nieco niejednoznaczny jest fakt uznania w części opisowej wyników, optymalnego położenia elektrody u 38 chorych, podczas gdy w tabeli IX liczba ta jest rozbita na 25 osób z położeniem optymalnym i aż 13 - suboptymalnym. Prosiłbym o wyjaśnienie – jak zdefiniowano suboptymalny efekt zabiegu. (*Przy okazji wychodzi mała siła statystyczna badania - intuicyjnie oczekiwalibyśmy, że efekt anatomiczny wszczepienie elektrody LV jest silnie związany z odpowiedzią; tutaj zależność ta osiąga p=0.12*)
2. W rozprawie nie zauważyłem analizy wyładowań układów CRT-D oraz próby korelacji tych incydentów z jakością życia. Czy Doktorant byłby w stanie odnieść się do tego zagadnienia?
3. Grupa *intention-to-treat* stanowiła 60 osób, *per protocol* - 45 osób a ostatecznie analizę przeprowadzono u 42 chorych. Proszę o dokładniejsze podanie przyczyn wyłączenia z analizy prawie 1/3 dostępnych chorych.

Sugerowałbym aby zamiast spolszczonych lub zaadaptowanych terminów takich jak *„biventrikularny" „responders"*, mimo podawania polskich objaśnień, w następnych pracach

polskojęzycznych stosować terminy takie jak *„dwukomorowy" „osoby odpowiadające na..."* etc.

Podsumowanie recenzji i wniosek końcowy

Temat rozprawy i wypływające z niej wnioski są przydatne w codziennej praktyce klinicznej. Lekarz Marcin Witkowski za cele pracy wyznaczył ocenę odpowiedzi klinicznej, echokardiograficznej oraz ocenę jakości życia CRT w podlaskiej populacji pacjentów z Ośrodka Akademickiego, leczonych CRT. Wykazał się dobrym warsztatem pracy, wyniki badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy.

Uwagi i pytania zawarte w recenzji mają charakter wymiany poglądów i nie zmieniają mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej.

Rozprawa lekarza Marcina Witkowskiego spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.). Rozprawa przynosi samodzielne, ciekawe i warsztatowo poprawne odpowiedzi na postawione cele badawcze oraz wskazuje na wysoki poziom ogólnej wiedzy w zakresie prowadzonych badań i dziedziny reprezentowanej przez Doktoranta.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza Marcina Witkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 2017-01-31

dr hab. n. med. Maciej Sterliński
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
4624177

dr hab. n. med. Maciej Sterliński